

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : 2.122.613
(A utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

②① N° d'enregistrement national : 72.02251
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

⑬ DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION A UN BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

②② Date de dépôt 24 janvier 1972, à 16 h 10 mn.
④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 35 du 1-9-1972.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00.

⑦① Déposant : Société dite : COMPREHENSIVE PHARMACEUTICALS LIMITED,
résidant en Grande-Bretagne.

Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, Paris (8).

⑤④ Composition antiseptique et antiprurigineuse sous forme de lotion ou de crème.

⑦② Invention de :

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le
22 janvier 1971, n. 109.017 au nom de Michael Cellin.*

⑥① Références du brevet principal : Brevet d'Invention n. 6.548 du 13 juin 1967.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

La présente addition concerne une composition pharmaceutique non toxique et non irritante appropriée à l'utilisation par voie topique dans le traitement des états inflammatoires et prurigineux de la peau et des muqueuses, par exemple : divers types de prurits, ulcères et eczémas, coryza, sinusite, conjonctivite et brûlures du premier et du second degré.

Le traitement des affections cutanées a fait de grands progrès grâce à l'application topique d'antibiotiques sur la peau. Cependant, cette utilisation d'antibiotiques s'accompagne du risque d'une sensibilisation allergique et de la formation d'organismes résistants. En outre, les compositions pharmaceutiques contenant des corticostéroïdes ont des propriétés intéressantes mais peuvent néanmoins accroître le risque d'infection secondaire et on sait également qu'il y a danger d'absorption systémique de stéroïdes.

L'invention a par conséquent pour objet une composition non toxique et non irritante possédant des propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires et antiprurigineuses dont l'utilisation pour le traitement des états inflammatoires et prurigineux de la peau et des membranes muqueuses ne présente absolument aucun danger et qui par conséquent n'a pas les inconvénients mentionnés ci-dessus des compositions contenant des antibiotiques et des corticostéroïdes.

L'invention concerne donc une composition pharmaceutique stable, non toxique et non irritante pour administration topique, possédant une activité anti-inflammatoire, antiprurigineuse et antibactérienne, comprenant les ingrédients actifs principaux suivants : camphre, chlorure de sodium, chlorure de calcium, chlorure ou sulfate de magnésium, et allantéine ou sel complexe d'aluminium de l'allantéine, de préférence chlorohydroxyallantéinate d'aluminium (ce composé étant un sel complexe d'aluminium de l'allantéine formé à partir d'allantéine et de chlorhydrate d'aluminium et possédant la formule empirique $\text{Al}_2(\text{OH})_4\text{ClC}_4\text{H}_5\text{N}_4\text{O}_3$).

L'invention concerne également une méthode de traitement des états inflammatoires et prurigineux de la peau et des muqueuses selon laquelle on applique sur la région infectée de la peau ou des membranes muqueuses une dose efficace d'une composition pharmaceutique selon l'invention.

Selon un mode de mise en oeuvre préféré de l'invention, la composition pharmaceutique est mise sous forme d'une lotion comprenant une solution aqueuse saturée de camphre contenant du chlorure de sodium, du chlorure de calcium, du chlorure de magnésium ou du sulfate de magnésium et de l'allantéine ou un sel d'aluminium complexe d'allantéine.

Selon un autre mode de mise en oeuvre préféré de l'invention, la composition pharmaceutique est mise sous forme d'une crème comprenant du camphre, du chlorure de sodium, du chlorure de calcium, du chlorure de magnésium ou du sulfate de magnésium et de l'allantoïne ou un sel complexe d'aluminium d'allantoïne dans une base pour crème dermatologiquement acceptable.

Pour le traitement des affections des yeux, la composition sera habituellement administrée sous forme de lotion contenant de l'allantoïne plutôt que du sel complexe d'aluminium d'allantoïne car ce sel a un effet astringent en raison de la présence de l'aluminium, ce qui peut être dangereux pour les yeux.

On prépare de préférence la composition selon l'invention sous forme de lotion, en ajoutant des quantités appropriées de chlorure de sodium, de chlorure de calcium et de chlorure ou de sulfate de magnésium à une solution saturée, de préférence une solution aqueuse, de camphre, en chauffant le mélange obtenu à une température comprise entre 30 et 75°C et de préférence entre 60 et 70°C, en agitant jusqu'à ce que l'on obtienne une dissolution totale, en ajoutant à la solution résultante l'allantoïne ou le sel complexe d'aluminium d'allantoïne et en chauffant à une température comprise entre 30 et 75°C, de préférence entre 62 et 66°C, et en refroidissant ensuite, de préférence à 0°C environ, pour obtenir la composition souhaitée.

On peut en général ajouter les sels à la solution aqueuse saturée en camphre en quantités de 10 à 30 g de chlorure de sodium, 10 à 35 g de chlorure de magnésium (exprimé en $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) ou de sulfate de magnésium (exprimé en $MgSO_4 \cdot 7H_2O$) et 0,1 à 5,0 g de chlorure de calcium par litre de solution de camphre, et on peut ajouter 0,25 à 20 g d'allantoïne ou de sel complexe d'aluminium d'allantoïne par litre de solution. Selon un mode de mise en oeuvre particulièrement préféré de l'invention, on ajoute à la solution de camphre environ 21 g de chlorure de sodium, environ 15 g de chlorure de magnésium et environ 2 g de chlorure de calcium par litre de solution de camphre, tandis que la solution contient environ 10 g/l de chlorohydroxyallantoïnate d'aluminium. La solution saturée en camphre peut elle-même être avantageusement préparée comme suit : on ajoute un excès de camphre à de l'eau, habituellement de l'eau purifiée telle que de l'eau désionisée ou de l'eau distillée, on chauffe le mélange résultant à une température comprise entre 30 et 75°C, et de préférence entre 60 à 70°C, en agitant, on laisse rep ser

le mélange agité, de préférence pendant 48 h ou plus, puis on filtre pour obtenir la solution saturée en camphre désirée.

On peut préparer la composition selon l'invention sous forme d'une crème en incorporant la composition sous forme de lotion dans une base pour crème appropriée. Selon un autre procédé, on peut préparer la composition sous forme de crème en mélangeant ensemble, selon des techniques pharmaceutiques bien connues, les ingrédients actifs et les constituants nécessaires pour former la base pour crème.

Lorsque la composition est sous forme d'une crème, elle contient avantageusement 1 à 10% en poids, de préférence environ 4% en poids de camphre, 1 à 10% en poids, de préférence environ 2,1% en poids de chlorure de sodium, 0,1 à 0,3% en poids, de préférence environ 0,2% en poids de chlorure de calcium, 0,5 à 10% en poids, de préférence environ 1,5% en poids de chlorure de sulfate de magnésium et 0,5 à 3% en poids, de préférence environ 1% en poids d'allantoïne ou de sel complexe d'aluminium d'allantoïne.

La composition pharmaceutique selon l'invention a subi de nombreux essais (essais *in vitro* et essais cliniques) pour la détermination de ses propriétés antiprurigineuses, antiinflammatoires et antibactériennes et de son efficacité dans le traitement des maladies de la peau et des membranes muqueuses sans effet secondaire ou contre-indication.

Les essais *in vitro* que l'on a réalisés pour établir l'activité antibactérienne de la composition selon l'invention ont permis de montrer qu'une composition, selon l'invention, (sous forme de lotion) est très efficace contre staphylococcus aureus, staphylococcus albus et streptococcus faecalis et a une efficacité tout à fait satisfaisante contre escherichia coli type 1, pseudomonas aeruginosa et proteus, les résultats obtenus étant comme suit :

Micro-organisme	Durée du traitement	% de mortalité
Staph. aureus	30 secondes	99,99
E. coli type 1	30 secondes	98,65
	(4 minutes	99,99
Ps. aeruginosa	30 secondes	98,24
	(4 minutes	99,98
Str. faecalis	30 secondes	99,99
Staph. albus	30 secondes	99,99
Proteus	2 minutes	99,99

La demanderesse a découvert de façon surprenante que l'effet bactéricide des compositions selon l'invention est supérieur à ce que l'on pouvait attendre en se basant sur les effets bactéricides obtenus pour des

compositions similaires ne contenant pas de chlorohydroxyallantoinate d'aluminium et pour une solution de chlorohydroxyallantoinate d'aluminium seul. Ainsi, l'allantoinate apparaît de façon surprenante comme ayant un effet synergique en ce qui concerne les propriétés bactéricides des compositions selon l'invention.

On a également réalisé des essais cliniques sous le contrôle d'un médecin consultant spécialiste des maladies de la peau et d'un bactériologiste consultant. Pour une série d'essais, on a choisi deux groupes comportant chacun six patients, le premier groupe (groupe I) étant constitué de patients souffrant d'ulcères rebelles de divers types et le second groupe (groupe II) étant composé de patients souffrant d'ulcères moins graves de divers types. Les patients du groupe I sont traités chaque jour à la fois à l'aide de la composition sous forme de lotion (appelée lotion M101 (formule M.1)) et à l'aide de la composition sous forme de crème (appelée crème M101 (formule M.1)), tandis que les patients du groupe II sont traités soit chaque jour, soit chaque semaine, à la fois avec la composition sous forme de lotion et avec la composition sous forme de crème. On a trouvé que l'observation de la taille et de l'odeur des ulcères était appropriée pour suivre les effets du traitement, bien que ces effets soient en outre confirmés à l'aide de cultures bactériologiques. Cette série d'essais a permis de constater que les signes d'infection étaient diminués ou disparaissaient totalement chez la plupart des patients, tandis que trois des patients du groupe I faisaient des progrès étonnants. Dans une autre série d'essais cliniques réalisés sous le contrôle des mêmes consultants, on a confirmé l'effet bactéricide rapide à large spectre et anti-inflammatoire non spécifique trouvé in vitro de la crème et de la lotion M101 (formule M.1). Pour 21 cas parmi les 26 cas d'ulcération des jambes, on a constaté un effet satisfaisant et occasionnellement exceptionnel du traitement comprenant des lavages à l'aide de la lotion suivis d'applications de crème. La lotion est bien tolérée par ces 26 patients et par 14 autres patients ayant diverses affections de la peau comprenant un intertrigo sévère et des érythèmes dus à des produits ulcéchants, tandis que seulement trois patients présentent une irritation locale provoquée par la crème.

La composition selon l'invention peut être utilisée pour le traitement de divers états prurigineux, inflammatoires, oedémateux, toxiques et catarrhiques de la peau et des muqueuses comprenant diverses formes de lésions eczémateuses, ulcères variqueux, prurits génital et anal, coryza, sinusite,

brûlures du premier et du second degré, épidermophytose et vaginite et permet de soulager la gêne due aux brûlures solaires, au lichen tropicus, aux urtications et aux placards érythémateux.

- La composition est généralement appliquée à l'état non dilué
- 5 sur les parties infectées, par exemple à l'aide d'un tampon de gaze ou de coton, aussi souvent que possible, de façon à favoriser au maximum l'osmose, jusqu'à ce que l'irritation et l'inflammation se calment et les parties infectées commencent à guérir. On continue en général à traiter à dose réduite jusqu'à ce que les parties infectées soient retournées à l'état normal.
- 10 Dans le cas de la lotion, il est préférable de chauffer la composition avant utilisation par exemple en laissant dans de l'eau chaude le récipient contenant la lotion.

- Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée. Dans ces exemples, les abréviations BP, USP et BPC
- 15 signifient que les produits correspondent aux normes de la pharmacopée britannique, de la pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique et du Codex Pharmaceutique britannique.

EXEMPLE 1

- On ajoute à 3000 ml d'eau distillée, 113,40 g de cristaux
- 20 de camphre en poudre (B.P.) et on chauffe le mélange résultant eau/camphre à 64°C environ, en agitant, puis on laisse reposer pendant environ 48 h. On filtre la solution obtenue et on ajoute à 2940 ml du filtrat, 59,29 g de chlorure de sodium (NaCl) B.P., 42,525 g de chlorure de magnésium ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) B.P. et 5,179 g de chlorure de calcium ($CaCl_2$) B.P. On chauffe le mélange
- 25 résultant à 64°C environ, en agitant, pour dissoudre les chlorures et on laisse ensuite reposer la solution obtenue pendant environ 24 h. On ajoute alors à la solution ainsi obtenue 56,70 g de chlorohydroxyallantoïmate d'aluminium U.S.P. et on chauffe le mélange résultant à 64°C environ, en agitant, puis on refroidit à 0°C et on filtre. On place la solution ainsi
- 30 obtenue dans des bouteilles de verre ambré stériles; cette solution correspond à la lotion Miol (formule M.1) mentionnée ci-dessus en relation avec les essais cliniques.

EXEMPLE 2

- On ajoute à 2835 ml d'eau distillée, 113,398 g de cristaux
- 35 de camphre en poudre (B.P.) et on chauffe le mélange résultant à 64-70°C, en agitant, après quoi on le laisse reposer pendant environ 48 h puis on le filtre.

On ajoute alors à la solution camphrée obtenue 59,535 g de chlorure de sodium (NaCl) B.P., 42,525 g de chlorure de magnésium ($\text{Mg Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) B.P., et 5,670 g de chlorure de calcium (CaCl_2) B.P. et on chauffe le mélange résultant à 64-70°C, en agitant, jusqu'à ce que l'on obtienne une dissolution totale des chlorures. A la solution ainsi obtenue, on ajoute 28,350 g de chlorohydroxyallantoïnite d'aluminium U.S.P. et on chauffe le mélange résultant à 64°C environ, en agitant, puis on le refroidit à 0°C et on le filtre. On conserve la solution ainsi obtenue dans des récipients chimiquement propres.

EXEMPLE 3

10 On répète le mode opératoire de l'exemple 1 mais en utilisant de l'allantoïne en quantité de 1,0 g pour 100 g de solution à la place du chlorohydroxyallantoïnite d'aluminium. La solution ainsi obtenue peut être utilisée pour le traitement des maladies des yeux telles que conjonctivite.

EXEMPLE 4

15 On répète le mode opératoire de l'exemple 1 mais en utilisant à la place du chlorure de magnésium la même quantité de sulfate de magnésium ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) et à la place du chlorohydroxyallantoïnite d'aluminium la même quantité d'allantoïne. La solution ainsi obtenue peut être utilisée pour le traitement des maladies des yeux, telles que trachome et conjonctivite.

EXEMPLE 5

20 En utilisant des techniques pharmaceutiques connues, on prépare une crème en incorporant 46,1% du poids de la crème finale d'une solution obtenue par le mode opératoire de l'exemple 1 dans une base pour crème comprenant les constituants suivants :

25	<u>Constituant</u>	<u>% en poids</u>
	Cétomacrogol B.P.C.	10
	Paraffine molle blanche B.P.	10
	Paraffine liquide B.P.	25
	Hydroxybenzoate de méthyle/propyle B.P.	0,1
30	Eau distillée	q.s. à 100

Le céto-macrogol est un éther monocétylique de polyéthylène-glycol agissant comme émulsifiant.

La crème obtenue correspond à la crème M101 (formule M.1) mentionnée ci-dessus en relation avec les essais cliniques.

EXEMPLE 6

35 On prépare une crème à partir des constituants suivants :

72 02251

7

2122613

	<u>Constituant</u>	<u>% en poids</u>
	Cétomacrogel B.P.C.	10
	Paraffine molle blanche B.P.	10
	Paraffine liquide B.P.	25
5	Chlorure de magnésium ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) B.P.	1,5
	Chlorure de sodium B.P.	2,1
	Chlorure de calcium B.P.	0,2
	Cristaux de camphre B.P.	4,0
	Chlorhydroxyallantofnate d'aluminium U.S.P.	1,0
10	Hydroxybenzoate de méthyle/propyle B.P.	0,1
	Eau distillée	q.s. à 100

- On chauffe ensemble à environ 65°C, le cétomacrogol, la paraffine molle blanche et la paraffine liquide pour former une phase huileuse.
- On dissout les autres constituants, hormis le camphre, dans de l'eau distillée
- 15 et on chauffe à 65°C environ. Puis on mélange la solution résultante avec la phase huileuse en agitant vigoureusement à l'aide d'un mélangeur rapide, tout en ajoutant les cristaux de camphre, dissous dans la quantité minimale d'alcool éthylique, lorsque la température du mélange est de 40°C environ. On continue à agiter vigoureusement jusqu'à refroidissement de la crème obtenue. On place
- 20 ensuite la crème dans des récipients appropriés, par exemple des pots de verre ambré ou opaque ou des pots de polystyrène.

RE V E N D I C A T I O N S

1 - Composition pharmaceutique stable, non toxique et non irritante pour administration topique possédant une activité antiinflammatoire, antiprurigineuse et antibactérienne, caractérisée en ce qu'elle comprend
6 essentiellement comme ingrédients actifs du camphre, du chlorure de sodium, du chlorure de calcium, du chlorure ou du sulfate de magnésium et de l'allantofne ou un sel complexe d'aluminium d'allantofne.

2 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'une lotion comprenant une solution aqueuse saturée
10 en camphre contenant du chlorure de sodium, du chlorure de calcium, du chlorure ou du sulfate de magnésium et de l'allantofne ou un sel complexe d'aluminium d'allantofne.

3 - Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que la solution de camphre contient, par litre, 10 à 30 g de chlorure de sodium,
15 10 à 35 g de chlorure ou de sulfate de magnésium, 0,1 à 5,0 g de chlorure de calcium et 0,25 à 20 g d'allantofne ou d'un sel complexe d'aluminium d'allantofne.

4 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'une crème comprenant du camphre, du chlorure de sodium,
20 du chlorure de calcium, du chlorure ou du sulfate de magnésium et de l'allantofne ou un sel complexe d'aluminium d'allantofne dans une base pour crème dermatologiquement acceptable.

5 - Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que la crème contient, en poids, 1 à 10% de camphre, 1 à 10% de chlorure de sodium,
25 0,1 à 0,3% de chlorure de calcium, 0,5 à 10% de chlorure ou de sulfate de magnésium et 0,5 à 3% d'allantofne ou d'un sel complexe d'aluminium d'allantofne.

6 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sel complexe d'aluminium d'allantofne est le chlorohydroxyallantofnate
30 d'aluminium.